

Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych

Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults

Sebastian Giebel, Tomasz Krużel

Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii,
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych jest uznaną metodą leczenia dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL). Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) od zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych rodzeństwa bądź dobranej dawcy niespokrewnionego należy rozważyć u wszystkich chorych z pierwotnie oporną i nawrotową postacią ALL, a u pacjentów z ALL z obecnością chromosomu Filadelfia — także w pierwszej całkowitej remisji. U pozostałych pacjentów wskazania do allo-HSCT w leczeniu pierwszoliniowym powinny być zindywidualizowane i należy w nich uwzględnić status minimalnej choroby resztkowej (MRD). W ramach procedury preferuje się wykorzystanie szpiku kostnego jako źródła komórek krwiotwórczych, a napromieniania całego ciała — jako przygotowania. Przeszczenia ze zredukowaną intensywnością można rozważyć u chorych ze starszych grup wiekowych, niekwalifikujących się do protokołów mieloablacyjnych. Rola autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych wymaga weryfikacji w dalszych badaniach klinicznych. Procedura ta powinna być zastrzeżona dla chorych, u których wynik badania na obecność MRD był ujemny.

Słowa kluczowe: przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, ostra białaczka limfoblastyczna, wskazania

Hematologia 2012; 3, 1: 40–48

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation is well recognized treatment option for adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from either human leukocyte antigen-identical sibling or human leukocyte antigen-matched unrelated donor should be considered for all patients with primary induction failure or relapse while in case of Philadelphia-positive ALL in first complete remission. In remaining cases the indications for allo-HSCT should be individualized taking into account the status of minimal residual disease (MRD). Bone marrow is preferable source of stem cells for allo-

Adres do korespondencji: Sebastian Giebel, Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice, tel.: 32 278 85 23, faks: 32 278 91 49, e-mail: sgiebel@io.gliwice.pl

-HSCT. Conditioning regimen should be based on total body irradiation. Allo-HSCT with reduced intensity conditioning may be considered for elderly patients ineligible for myeloablative regimens. The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation requires verification on further prospective trials. This procedure should be restricted to patients with the negative MRD status.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, acute lymphoblastic leukemia, indications

Hematologia 2012; 3, 1: 40–48

Wprowadzenie

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego. U dorosłych największą zapadalność odnotowuje się w trzeciej dekadzie życia, zaś drugi szczyt zachorowań występuje po 60. roku życia. Ostra białaczka limfoblastyczna to choroba chemiowrażliwa, a remisję całkowitą (CR, *complete remission*) uzyskuje się obecnie u około 90% dorosłych. Niestety, u znacznego odsetka chorych dochodzi do nawrotu, w związku z czym prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) w wieloletniej perspektywie nie przekracza 50%. Zapobieganie nawrotowi polega na stosowaniu intensywnej chemioterapii konsolidującej, obejmującej podawanie między innymi dużych dawek metotreksatu i arabinozydu cytozyny. Leczenie pokonsolidacyjne może mieć charakter chemioterapii podtrzymującej; może też obejmować terapię w dawkach mieloablacyjnych wspomaganą allogenicznym (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) lub autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Wybór postępowania jest podyktowany szacowanym ryzykiem nawrotu. Spośród czynników ryzyka, tradycyjnie, wyróżnia się: wiek powyżej 35 lat, wysoką wyjściową leukocytozę (> 30 G/l dla ALL z linii B i > 100 G/l dla ALL z linii T), niekorzystny podtyp immunologiczny (pro-B, *early-T*, *mature-T*) oraz obecność aberracji chromosomowych, a zwłaszcza translokacji t(9;22), zwanej chromosomem Filadelfia (Ph, *Philadelphia*), i translokacji t(4;11). Czynnikiem obciążającym rokowanie jest też, stwierdzona empirycznie, mała wrażliwość na chemioterapię, wyrażająca się koniecznością zastosowania dwóch lub więcej kursów indukcji w celu uzyskania CR [1]. Zastosowanie bardziej czułych narzędzi, takich jak wykrywanie fenotypów aberrantnych metodą cytometrii przepływowej czy specyficznych rearanżacji genów kodujących Ig/TCR lub genów fuzyjnych

metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*), pozwala na ocenę odpowiedzi na poziomie minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). W badaniach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) i innych grup roboczych wykazano jednoznacznie, że obecność MRD po indukcji i w dalszych etapach leczenia jest ważnym czynnikiem prognostycznym, pozwalającym przewidywać nawrót choroby [2–4]. Wartość tego czynnika jest niezależna i większa od wymienionych uprzednio cech klinicznych.

Allo-HSCT w opornych i nawrotowych postaciach ALL

Pierwszą próbę zastosowania allo-HSCT w leczeniu chorego na ALL opisali w 1965 roku Mathe i wsp. [5]. Pacjentem był 26-letni lekarz, u którego w 1961 roku rozpoczęto leczenie indukujące, oparte na monoterapii kortyzonem, co pozwoliło uzyskać CR. Jako konsolidację zastosowano merkaptopurynę. Po roku od rozpoznania doszło do nawrotu opornego na kolejne linie reindukcji, polegające na stosowaniu winkrystyny i kortyzonu. Ze względu na wtórną oporność chorego zakwalifikowano do allo-HSCT. Zidentyfikowano sześcioro potencjalnych dawców rodzinnych, tj. rodziców i czworo rodzeństwa, przy czym podstawą doboru były badania serologiczne grup krwi oraz „testy eliminacji wszczepów skórnych”. Leczenie mieloablacyjne obejmowało zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z dużymi dawkami azatiopryny. Przeszczepiono po 330 ml szpiku od każdego z dawców (łącznie 2 l). Protokół immunosupresji polegał na stosowaniu kwasu ε-aminokapronowego. Uzyskano wszczep, po którym wystąpiły objawy ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*), skutecznie leczonej kortyzonem. W +60. dobie stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną z pełnym chimeryzmem, przy czym na podstawie testów implantów skórnych wykazano, że wszczepił

się materiał tylko od jednego dawcy. W kolejnych miesiącach stosowano infuzje limfocytów od tego dawcy, by zapobiec nawrotowi. Po 12 miesiącach pacjent żył w CR. Powyższa obserwacja była pierwszym dowodem wskazującym na możliwość wyleczenia chorego na ALL dzięki zastosowaniu allo-HSCT, przy czym efekt terapeutyczny w założeniu był oparty nie tylko na przygotowaniu mieloablacyjnym, ale również na reakcji immunologicznej o charakterze przeszczep przeciw białaczce (GvL, *graft versus leukemia*).

Znaczenie reakcji GvL u chorych na ALL udokumentowano w wielu analizach, w których wykazano silny związek między wystąpieniem ostrej bądź przewlekłej GvHD i prawdopodobieństwem DFS, a w szczególności ryzykiem nawrotu [6–11]. Zarówno ostra, jak i przewlekła GvHD, poprzez towarzyszący efekt GvL, przyczynia się do obniżenia ryzyka nawrotu. Należy jednak wziąć pod uwagę, że ALL jest chorobą o bardzo dużej dynamice, natomiast procesy immunologiczne zaangażowane w reakcje GvL wymagają odpowiedniego czasu. Można więc przypuszczać, że efekt GvL jest klinicznie istotny głównie u chorych z małą masą nowotworu, tj. z obecnością białaczki na poziomie MRD.

W latach 70. i 80. ubiegłego wieku allo-HSCT stosowano głównie w leczeniu chorych, u których chemioterapia w dawkach konwencjonalnych nie pozwoliła na uzyskanie wyleczenia, tj. u pacjentów z pierwotną bądź wtórną opornością oraz w przypadkach nawrotowych, po uzyskaniu drugiej lub kolejnej CR. W pierwszym zbiorczym raporcie Thomasa i wsp. [12] w populacji 46 chorych poddanych allo-HSCT uzyskano prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wynoszące niespełna 20% po 4 latach. Oznaczało to, z jednej strony, że allo-HSCT stanowi dla tych chorych jedyną opcję dającą szansę wyleczenia, a z drugiej, że szansa ta dotyczy tylko 1/5 pacjentów.

Współcześnie zaawansowane stadium choroby jest uważane za główny czynnik ryzyka niepowodzenia allo-HSCT [13]. Prawdopodobieństwo OS po transplantacji wykonanej w drugiej lub kolejnej CR, według danych rejestrowych, wynosi 27%, a w przypadku braku remisji nie przekracza 15% [13, 14]. Zatem w każdym przypadku nawrotu celowe jest zastosowanie leczenia ratunkowego, zmierzającego do zmniejszenia masy nowotworu przed allo-HSCT, a optymalnie — do uzyskania CR. Pomostem do transplantacji mogą być terapie z zastosowaniem nowych leków, takich jak nelarabina w przypadku ALL z linii T czy blinatumomab w przypadku ALL z linii B [15, 16].

W przypadku transplantacji wykonywanych u pacjentów z czynną chorobą stosunkowo najlep-

sze wyniki uzyskuje się przy pierwotnej oporności, gorsze — w pierwszym nawrocie, a najgorsze — w drugim lub kolejnym nawrocie [13]. Przy braku dawcy rodzinnego jako równoważne należy rozważać przeszczepienie od dawcy niespokrewnionego dobraneo w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) głównego układu zgodności tkankowej [17, 18]. Porównywalne wyniki raportowano również w odniesieniu do przeszczepienia krwi pępowinowej [Rocha V., komunikat ustny]. U pacjentów ze starszych grup wiekowych oraz z istotnymi schorzeniami współistniejącymi można rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced intensity conditioning*), przy czym zachęcające wyniki odnotowano wyłącznie w przypadku ALL Ph+ [19].

Prospektywne badania dotyczące stosowania allo-HSCT i auto-HSCT w porównaniu z chemioterapią

Skuteczność allo-HSCT jako leczenia ratunkowego skłoniła badaczy do włączenia tej procedury do algorytmu leczenia pierwszoliniowego, a więc po lub zamiast konsolidacji u chorych w pierwszej CR. W wielu prospektywnych badaniach, obejmujących bądź nieselekcjonowaną populację chorych, bądź wybiórczo pacjentów z grupy dużego ryzyka nawrotu, porównywano allo-HSCT z chemioterapią podtrzymującą i/lub auto-HSCT (tab. 1). Wybór opcji terapeutycznej był podyktowany faktem istnienia zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego. Randomizacja miała więc charakter genetyczny, a analiza statystyczna była oparta na zasadzie intencji wyleczenia. Wyniki tych badań, zestawione w tabeli 1, były sprzeczne, a ich interpretacja — kontrowersyjna. Podstawowy problem stanowiła zróżnicowana faktyczna częstość wykonywania allo-HSCT u chorych mających dawcę. Część pacjentów nie wyrażała zgody na transplantację, a u części przeprowadzenie procedury było niemożliwe ze względu na występowanie schorzeń współistniejących czy też powikłań wcześniej zastosowanej chemioterapii. Dodatkowo u niektórych chorych niemających dawcy rodzinnego wykonywano transplantacje od dawców niespokrewnionych. Uwzględniając powyższe zastrzeżenia, należy przyjąć, że moc statystyczna poszczególnych badań mogła być niewystarczająca do rozstrzygnięcia roli allo-HSCT i auto-HSCT w leczeniu ALL w pierwszej CR.

W trzech badaniach — grupy japońskiej, hiszpańskiej i EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) — nie wykazano korzyści wynikającej z posiadania dawcy rodzinnego,

Tabela 1. Wyniki prospektywnych badań klinicznych, w których porównywano allo-HSCT z chemioterapią i/lub auto-HSCT, na podstawie randomizacji genetycznej**Table 1.** Results of prospective clinical trials comparing the efficacy of allo-HSCT with chemotherapy and/or auto-HSCT based on genetic randomization

Autor, badanie	Populacja	Porównanie	n	Wiek (lata)	NRM	DFS	OS
Thomas i wsp., 2004 [20] LALA-94	HR	Dawca(+) (allo-HSCT)	100	15–55	18%	47%	51%
		Dawca(-):	159	15–55	7%	34%	–
		• auto-HSCT	70	15–55	0%	39%	44%
		• CHT	59	15–55	7%	24%	35%
Takeuchi i wsp., 2002 [21] JALSG-93	SR, HR	Dawca(+) (allo-HSCT)	34	15–40	–	–	46%
		Dawca(-) (auto-HSCT lub CHT)	108	15–40	–	–	40%
Tanimoto M. i wsp., 1998 [22] JALSG-90	SR, HR	Dawca(+) (allo-HSCT)	17	15–45	–	–	41%
		Dawca(-) (CHT)	40	14–45	–	–	30%
Hunault i wsp., 2004 [23] GOELAL02	HR	Dawca(+) (allo-HSCT)	41	15–50	15%	72%	75%
		Dawca(-) (auto-HSCT)	115	15–59	3%	33%	39%
Attal i wsp., 1995 [24] BGMT	–	Dawca(+) (allo-HSCT)	43	15–55	12%	71%	–
		Dawca(-) (auto-HSCT)	77	15–55	2%	30%	–
Ribera i wsp., 2005 [25] PETHEMA93	HR	Dawca(+) (allo-HSCT)	84	15–50	–	33%	35%
		Dawca(-):	98	15–50	–	39%	44%
		• auto-HSCT	50	15–50	–	35%	37%
		• CHT	48	15–50	–	44%	50%
Labar i wsp., 2004 [26] EORTC ALL-3	SR, HR	Dawca(+) (allo-HSCT)	68	15–50	24%	38%	41%
		Dawca(-):	116	15–50	7%	37%	39%
		• auto-HSCT	24	15–50	–	35%	–
		• CHT	11	15–50	–	35%	–
Goldstone i wsp., 2008 [27] ECOG MRC	Ph(-)	Dawca(+) (allo-HSCT)	443	15–55	36% HR 20% SR	–	41% HR 62% SR
		Dawca(-)	588	15–65	14% HR 7% SR	–	33% HR 52% SR
		auto-HSCT	220	15–65	16%	–	31% HR 46% HR
		CHT	215	15–65	8%	–	37% HR 56% SR
Cornelissen i wsp., 2009 [28] HOVON	SR, HR	Dawca(+) (allo-HSCT)	96	15–55	15% HR 16% SR	50% HR 69% SR	53% HR 69% SR
		Dawca(-) (auto-HSCT)	161	15–55	4% HR 2% SR	35% HR 45% SR	41% HR 49% SR

SR (*standard risk*) — grupa standardowego ryzyka; HR (*high risk*) — grupa dużego ryzyka; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CHT (*conventional chemotherapy*) — chemioterapia w dawkach konwencjonalnych

przy czym jedynie w badaniu hiszpańskim rekrutowano wyłącznie chorych z grupy dużego ryzyka, natomiast w pozostałych populacja była nieselekcjonowana [21, 25, 26]. W badaniach tych nie stwierdzono też różnic między auto-HSCT i chemioterapią. Grupy chorych nie przekraczały 200 osób.

Do badania grupy francuskiej LALA-94 włączono większą liczbę pacjentów (łącznie 259) obciążonych dużym ryzykiem nawrotu, z wyłączeniem ALL Ph+ [20]. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od białaczki (LFS, *leukemia-free survival*) po 5 latach było znamienne wyższe w przypadku chorych mających zgodnego w zakresie HLA dawcę

rodzinnego (n = 100) i wyniosło 45%, w porównaniu z 23% u chorych niemających dawcy (n = 159). W tej drugiej grupie stwierdzono też tendencję do wydłużenia LFS w grupie poddanej auto-HSCT w porównaniu z leczeniem podtrzymującym (LFS po 5 latach: 25% v. 13%; p = 0,1), co wynikało z mniejszej liczby późnych nawrotów. Wyniki tego badania stanowiły podstawę do uznania allo-HSCT od dawcy rodzinnego za standardową metodę leczenia dorosłych chorych na ALL z grupy wysokiego ryzyka.

Odmierna od poprzednich była konstrukcja badania MRC UKALL XII/ECOG 2993 [27]. Rekrutowano do niego wszystkich chorych, tj. z grup

standardowego i wysokiego ryzyka. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych wykonywano wcześniej, tj. możliwie szybko po uzyskaniu CR. Analogicznie, u chorych niemających dawcy, auto-HSCT przeprowadzano zamiast terapii konsolidującej, a grupę tę porównywano z grupą poddaną konwencjonalnemu leczeniu konsolidującemu i podtrzymującemu. W analizie obejmującej 1031 chorych z ALL Ph– wykazano znamienne przewagę w odniesieniu do prawdopodobieństwa OS na korzyść pacjentów mających dawcę (53% v. 45% po 5 latach). Przewaga ta, co interesujące, była widoczna przede wszystkim w grupie standardowego, a nie wysokiego ryzyka. Wśród chorych z grupy wysokiego ryzyka korzyści wynikające z mniejszego prawdopodobieństwa nawrotu były kompensowane dużą śmiertelnością niezwiązaną z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*), sięgającą 39% po 2 latach. Z kolei wśród pacjentów niemających dawcy, w grupie poddanej auto-HSCT, prawdopodobieństwo przeżycia było znamienne niższe w porównaniu z chemioterapią konsolidującą i podtrzymującą (37% v. 46% po 5 latach). Autorzy badania MRC UKALL XII/ECOG 2993 wnioskowali, że u wszystkich chorych na ALL, a zwłaszcza w grupie standardowego ryzyka, należy rozważać allo-HSCT w pierwszej CR, a auto-HSCT nie można stosować w miejsce konsolidacji.

W wielu innych badaniach bezpośrednio porównywano wyniki allo-HSCT i auto-HSCT, wskazując na przewagę allo-HSCT w odniesieniu do DFS i OS, przy czym w różnych analizach przewaga ta dotyczyła albo chorych z grupy standardowego ryzyka, albo z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tab. 1) [23, 24, 28].

Należy zaznaczyć, że wszystkie wyżej wymienione badania przeprowadzono przed erą rutynowego monitorowania MRD. Ryzyko nawrotu było więc szacowane na podstawie występowanie konwencjonalnych czynników ryzyka, których znaczenie w ostatnich latach, w kontekście MRD, jest kwestionowane. Bassan i wsp. [29] przeprowadzili prospektywne badanie, w którym do allo-HSCT kwalifikowano wyłącznie pacjentów z wykrywalną MRD w trakcie lub po konsolidacji oraz chorych z ALL Ph+ lub obecnością t(4;11). Wykazano, że u pozostałych pacjentów obecność innych czynników ryzyka nie wpływała na rokowanie, a prawdopodobieństwo DFS po 5 latach sięgało 72%. Wyniki te sugerowały, że podstawą decyzji dotyczącej wykonania allo-HSCT może być wyłącznie analiza MRD. Wyjątek stanowią chorzy z ALL Ph+, w odniesieniu do nich w każdym przypadku należy dążyć do identyfikacji dawcy i wykonania transplantacji. Włączenie

do terapii pierwszoliniowej inhibitorów kinazy tyrozynowej pozwoliło zwiększyć w tej grupie chorych odsetek CR i wydłużyć DFS. U większości pacjentów dochodzi jednak do wytworzenia wtórnej oporności i nawrotu [30].

W dotychczasowych badaniach prospektywnych nie rozstrzygnięto ostatecznie roli auto-HSCT. Wiadomo, że nie powinno się go stosować w miejsce konsolidacji, lecz raczej jako intensyfikację całego procesu chemioterapii. W tym przypadku istotne znaczenie ma również poziom MRD. W wielośrodkowej analizie europejskiej w przypadku, gdy wynosił on mniej niż 10^{-3} , prawdopodobieństwo DFS po 5 latach było równe 57%, w porównaniu z zaledwie 17% w przypadku, gdy MRD wykrywano na poziomie powyżej 10^{-3} [31]. Wyniki retrospektywnej analizy Środkowo-Wschodnio Europejskiej Grupy Białaczkowej wskazują, że LFS po auto-HSCT można wydłużyć, stosując leczenie podtrzymujące [Giebel S i wsp., dane niepublikowane]. Dane pochodzące od innych grup roboczych wskazują, że leczenie to może być oparte na stosowaniu metotreksatu i merkaptopuryny [32]. Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych można więc rozważyć jako opcję u chorych z bardzo dobrą odpowiedzią na poziomie MRD. Jej wartość wymaga jednak potwierdzenia w prospektywnych badaniach klinicznych.

Podsumowując, wskazania do HSCT u chorych na ALL w pierwszej CR powinny być rozważane indywidualnie. Różnią się one w poszczególnych grupach roboczych, co wybiórczo przedstawiono w tabeli 2.

Procedura allo-HSCT — aspekty praktyczne

Znaczenie rodzaju dawcy

Współcześnie w przypadku większości chorych nie udaje się zidentyfikować zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego. Z kolei szansa na znalezienie zgodnego dawcy niespokrewnionego przekracza 70%. Porównanie wyników allo-HSCT od dawcy rodzinnego i niespokrewnionego było, jak dotąd, przedmiotem dwóch retrospektywnych opracowań, obejmujących wybiórczo populację chorych na ALL w pierwszej CR. Wyniki badania skandynawskiego w odniesieniu do LFS po 5 latach były porównywalne — wynosiło ono 41% w przypadku przeszczepów rodzinnych i 43% w przypadku przeszczepów od dawców niespokrewnionych [6]. Główną przyczyną niepowodzenia była NRM sięgająca, niezależnie od rodzaju dawcy, 40%. W przedstawionym badaniu analizowano wyniki transplantacji wykona-

Tabela 2. Wskazania do allo-HSCT i auto-HSCT w pierwszej CR w ramach aktualnych bądź planowanych protokołów europejskich grup roboczych (na podstawie materiałów z konferencji *HSCT for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Current Practice and Future Perspectives*, Warszawa 19.11.2011)

Table 2. Indications for allo-HSCT and auto-HSCT in first CR according to current or planned protocols of European study groups (based on materials from the symposium „HSCT for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Current Practice and Future Perspectives”, Warsaw 19.11.2011)

Grupa robocza/protokół	allo-HSCT w pierwszej CR	auto-HSCT
GIMEMA (Włochy) LAL-1308 LAL-1509	MRD $\geq 10^{-2}$ w dniu +33. MRD $\geq 10^{-3}$ w dniu +78. Immunofenotyp: T, Pro-B + WBC $\geq 100 \times 10^9/l$ t(4;11), t(9;22)	–
GMALL (Niemcy) 07/2003	MRD(+) po indukcji, konsolidacji Immunofenotyp: <i>early-T, mature-T</i> , Pro-B WBC $\geq 30 \times 10^9/l$ dla ALL z linii B t(4;11), t(9;22)	Gdy wskazania do allo-HSCT, brak dawcy i MRD(–) przed HSCT
NILG (Włochy) 10/2007	Immunofenotyp: <i>early-T, mature-T</i> WBC $\geq 100 \times 10^9/l$ dla ALL z linii T t(4;11), t(9;22), –7, +8, del6q, niska hipodiploidia/prawie triploidia, t(8;14), kariotyp złożony	–
PALG (Polska) ALL6	MRD $\geq 10^{-3}$ po indukcji MRD $\geq 10^{-4}$ w trakcie i/lub po konsolidacji t(9;22)	MRD $< 10^{-3}$ po indukcji MRD MRD $< 10^{-4}$ w trakcie i po konsolidacji Bez względu na posiadanie dawcy
UK ALL (Wielka Brytania)	MRD(+) po dwóch kursach chemioterapii WBC $\geq 100 \times 10^9/l$ dla ALL z linii T, $\geq 30 \times 10^9/l$ dla ALL z linii B Wiek > 35 lat t(9;22)	–

allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa

nych w latach 1990–2002. Nowsze dane z rejestru EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) wskazują na tendencję do obniżania się ryzyka NRM, które obecnie w przypadku allo-HSCT od dawców rodzinnych wynosi 15% [33]. Identyczne wyniki dla allo-HSCT od dawców rodzinnych i niespokrewnionych (OS = 57%) przedstawiła niedawno również grupa japońska [17].

W przypadku braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego alternatywą jest przeszczepienie od dawcy haploidentycznego. W tym zakresie proponowane są różne opcje, w tym obejmujące przeszczepienie komórek z krwi obwodowej poddanych selekcji pozytywnej CD34+, przeszczepienie nieselekcjonowanych komórek szpikowych z następczym podaniem dużych dawek cyklofosfamidu czy też szpiku, poprzedzone zastosowaniem czynnika wzrostu stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) z immunosupresją opartą na stosowaniu baziliksymabu [34–37]. Wybór optymalnej metody wymaga dalszej oceny w badaniach prospektywnych.

Znaczenie źródła komórek krwiotwórczych

W ostatniej dekadzie najczęściej wykorzystywanym źródłem komórek krwiotwórczych do allo-HSCT jest krew obwodowa po stymulacji G-CSF [38]. Nie ma jednak dowodów wskazujących na przewagę tego źródła nad szpikiem kostnym. Przeciwnie, retrospektywne analizy danych rejestrowych sugerują porównywalne lub gorsze wyniki w przypadku przeszczepienia komórek z krwi obwodowej [6, 34, 39]. W retrospektywnym badaniu dotyczącym dzieci przeszczepianie krwi obwodowej wiązało się ze znamienne mniejszym prawdopodobieństwem OS i DFS niż przeszczepienie szpiku [40].

Przeszczepianie komórek z krwi obwodowej wiąże się ze znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia przewlekłej GvHD i, co za tym idzie, koniecznością dłuższego stosowania leków immunosupresyjnych [40]. Uwzględniając negatywny wpływ przewlekłej GvHD na jakość życia, przy braku danych wskazujących na poprawę DFS, należy uznać, że krew obwodowa nie jest optymalnym źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych do allo-HSCT u chorych na ALL.

Cenną alternatywą wydaje się wykorzystanie krwi pępowinowej, które w pojedynczych analizach retrospektywnych pozwalało na uzyskanie wyników porównywalnych z wynikami przeszczepienia szpiku [41].

Znaczenie leczenia kondycjonującego

Przygotowanie do allo-HSCT może mieć charakter mieloablacyjny bądź niemieloablacyjny (RIC). W obu przypadkach główny efekt może zależeć od napromieniania bądź chemioterapii. U dorosłych chorych na ALL poddanych allo-HSCT nie przeprowadzono dotąd prospektywnego badania, w którym porównano by skuteczność i bezpieczeństwo obu opcji. Wyniki analiz retrospektywnych danych z rejestru EBMT wskazują jednak na przewagę TBI w skojarzeniu z cyklofosfamidem nad przygotowaniem opartym na busulfanie z cyklofosfamidem [6, 42]. Znamienne przewagę TBI nad busulfaniem w odniesieniu do LFS wykazano również w retrospektywnej analizie danych dotyczących dzieci [43]. Wśród dzieci przeprowadzono ponadto pojedyncze randomizowane badanie, w którym porównano TBI w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem z podobną kombinacją opartą na busulfanie [44]. Zastosowanie TBI wiązało się ze znamienne większym prawdopodobieństwem DFS. Interpretacja powyższych analiz wymaga jednak ostrożności, ponieważ busulfan we wszystkich badaniach stosowano w formie doustnej. W obecnej dekadzie dostępna stała się forma dożylna, cechująca się bardziej przewidywalną farmakokinetyką. Ocena jej skuteczności u chorych na ALL nie była do tej pory przedmiotem analiz. Także w odniesieniu do TBI należy zaznaczyć, że metoda ta cechuje się dużą heterogennością, a zmienność dotyczy łącznej dawki napromieniania, sposobów frakcjonowania oraz stosowania osłony narządów krytycznych. Jakkolwiek w większości opracowań stosowano dawkę 12 Gy, to wybór optymalnej metody nie został do tej pory określony.

Rokowanie u chorych na ALL w starszych grupach wiekowych, a więc u pacjentów niekwalifikujących się do allo-HSCT z przygotowaniem mieloablacyjnym, jest szczególnie złe. Dlatego w tej populacji rozważa się przeszczepienie z przygotowaniem o zredukowanej intensywności. Wyniki RIC allo-HSCT u chorych na ALL były, jak dotąd, przedmiotem jednego dużego, retrospektywnego opracowania [45]. Prawdopodobieństwo DFS po 2 latach w grupie 128 chorych w CR, z medianą wieku równą 56 lat, wyniosło 32%, a prawdopodobieństwo OS — 48%. Ryzyko nawrotu było znamienne wyższe przy

braku przewlekłej GvHD. Wyniki porównano z allo-HSCT z przygotowaniem mieloablacyjnym w analogicznej grupie wiekowej, nie stwierdzając istotnych różnic w odniesieniu do czasu przeżycia.

Podsumowanie

1. U wszystkich chorych z pierwotnie oporną i nawrotową postacią ALL należy dążyć do wykonania allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego.
2. Wskazania do allo-HSCT u chorych w pierwszej CR powinny być zindywidualizowane i należy w nich uwzględnić analizę czynników ryzyka, spośród których najistotniejsze są obecność t(9;22) i ocena remisji na poziomie MRD.
3. Wyniki allo-HSCT od zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego i niespokrewnionego są porównywalne.
4. Szpik jest preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych do allo-HSCT.
5. Preferowanym sposobem przygotowania mieloablacyjnego są protokoły oparte na TBI.
6. Rola auto-HSCT wymaga weryfikacji w dalszych badaniach klinicznych. Procedura ta powinna być zastrzeżona dla chorych z ujemnym wynikiem MRD.

Piśmiennictwo

1. Gökbuget N., Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2006; 133–141.
2. Brüggemann M., Raff T., Flohr T. i wsp. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107: 1116–1123.
3. Holowiecki J., Krawczyk-Kulis M., Giebel S. i wsp. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br. J. Haematol.* 2008; 142: 227–237.
4. Vidrales M.B., Perez J.J., Lopez-Berges M.C. i wsp. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. *Blood* 2003; 101: 4695–4700.
5. Mathe G., Amiel J.L., Schwarzenberg L. i wsp. Successful allogeneic bone marrow transplantation in man: chimerism, induced specific tolerance and possible anti-leukemic effects. *Blood* 1965; 25: 179–196.
6. Kiehl M.G., Kraut L., Schwerdtfeger R. i wsp. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2816–2825.

7. Passweg J.R., Tiberghien P., Cahn J.Y. i wsp. Graft-versus-leukemia effects in T lineage and B lineage acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 153–158.
8. Zikos P., Van Lint M.T., Lamparelli T. i wsp. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with high risk acute lymphoblastic leukemia: favorable impact of chronic graft-versus-host disease on survival and relapse. *Haematologica* 1998; 83: 896–903.
9. Sanchez-Garcia J., Serrano J., Gomez P. i wsp. The impact of acute and chronic graft-versus-host disease on normal and malignant B-lymphoid precursors after allogeneic stem cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 340–347.
10. Matsue K., Tabayashi T., Yamada K. i wsp. Eradication of residual bcr-abl-positive clones by inducing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29: 60–63.
11. Wojnar J., Giebel S., Hołowiecka-Goral A. i wsp. Impact of chronic graft-versus-host disease on long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Pol. Arch. Med.* 2006; 116: 671–677.
12. Thomas E.D., Fefer A., Buckner C.D., Storb R. Current status of bone marrow transplantation for aplastic anemia and acute leukemia. *Blood* 1977; 49: 671–681.
13. Duval M., Klein J.P., He W. i wsp. Hematologic malignancies: hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3730–3738.
14. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R. i wsp. Working Party and the Eastern Cooperative Oncology Group. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109: 944–950.
15. Gökbuğet N., Basara N., Baurmann H. i wsp. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011; 118: 3504–3511.
16. Topp M.S., Kufer P., Gökbuğet N. i wsp. Targeted therapy with the t-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2493–2498.
17. Nishiwaki S., Inamoto Y., Sakamaki H. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission. *Blood* 2010; 116: 4368–4375.
18. Saarinen-Pihkala U.M., Gustafsson G., Ringdén O. i wsp. No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3406–3414.
19. Ram R., Storb R., Sandmaier B.M. i wsp. Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2011; 96: 1113–1120.
20. Thomas X., Boiron J.M., Huguet F. i wsp. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4075–4086.
21. Takeuchi J., Kyo T., Naito K. i wsp. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002; 16: 1259–1266.
22. Tanimoto M., Miyawaki S., Ino T. i wsp. Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: the ALL-87 study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int. J. Hematol.* 1998; 68: 421–429.
23. Hunault M., Harousseau J.L., Delain M. i wsp. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genotoxic allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004; 104: 3028–3033.
24. Attal M., Blaise D., Marit G. i wsp. Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *BGMT Group.* *Blood* 1995; 86: 1619–1628.
25. Ribera J.M., Oriol A., Bethencourt C. i wsp. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005; 90: 1346–1356.
26. Labar B., Suci S., Zittoun R. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients <or=50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 2004; 89: 809–817.
27. Goldstone A.H., Richards S.M., Lazarus H.M. i wsp. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111: 1827–1833.
28. Cornelissen J.J., van der Holt B., Verhoef G.E. i wsp. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009; 113: 1375–1382.
29. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. i wsp. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113: 4153–4162.
30. Giebel S., Piątkowska-Jakubas B., Adamczyk-Cioch M. i wsp. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia. *Hematologia* 2011; 1: 33–41.
31. Giebel S., Stella-Hołowiecka B., Krawczyk-Kulis M. i wsp. Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 1095–1101.
32. Sirohi B., Powles R., Treleaven J. i wsp. The role of maintenance chemotherapy after autotransplantation for acute lymphoblastic leukemia in first remission: single-center experience of 100 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 105–112.
33. Giebel S., Labopin M., Holowiecki J. i wsp. Outcome of HLA-matched related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia in first complete remission treated in Eastern European centers. Better results in recent years. *Ann. Hematol.* 2009; 88: 1005–1013.

34. Ciceri F., Labopin M., Aversa F. i wsp. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. *Blood* 2008; 112: 3574–3581.
35. Huang X.J., Liu D.H., Liu K.Y. i wsp. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38: 291–297.
36. Kasamon Y.L., Luznik L., Leffell M.S. i wsp. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 482–489.
37. Chen H.R., Ji S.Q., Wang H.X. i wsp. Humanized anti-CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-vs-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletion. *Exp. Hematol.* 2003; 31: 1019–1025.
38. Baldomero H., Gratwohl M., Gratwohl A. i wsp. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 485–501.
39. Eapen M., Rocha V., Sanz G. i wsp. Center for International Blood and Marrow Transplant Research; Acute Leukemia Working Party Eurocord (the European Group for Blood Marrow Transplantation); National Cord Blood Program of the New York Blood Center. Effect of graft source on unrelated donor hematopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 653–660.
40. Eapen M., Horowitz M.M., Klein J.P. i wsp. Higher mortality after allogeneic peripheral blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4872–4880.
41. Atsuta Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T. i wsp. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood* 2009; 113: 1631–1638.
42. Ringdén O., Labopin M., Tura S. i wsp. A comparison of busulfan versus total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br. J. Haematol.* 1996; 93: 637–645.
43. Davies S.M., Ramsay N.K.C., Klein J.P. i wsp. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 340–347.
44. Bunin N., Aplenc R., Kamani N. i wsp. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 543–548.
45. Mohty M., Labopin M., Tabrizzi R. i wsp. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93: 303–306.